

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Ivana Ježić, Ivana Jonjić

Sukladnost farmakološke prevencije
tromboembolijskih komplikacija fibrilacije
atrija sa ESC smjernicama u urbanoj i
ruralnoj populaciji Hrvatske

Zagreb, 2016.

Ovaj rad izrađen je na Klinici za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Antona Šmalcelja i predan je na natječaj za dodjelu Rektorove nagarde u akademskoj godini 2015/2016.

Popis kratica

1. FA – Fibrilacija atrija
2. EKG – Elektrokardiogram
3. CVI – Cerebrovaskularni inzult
4. AVK – Antagonisti vitamina K
5. NOAK – Novi oralni antikoagulantni lijekovi
6. OAK – Oralna antikoagulantna terapija
7. INR – International normalized ratio
8. KBC Zagreb – Klinički bolnički centar Zagreb
9. ESC - European Society of Cardiology
10. BIS – Bolnički informacijski sustav
11. LV – Lijevi ventrikul
12. HA – Hypertensio arterialis
13. DM – Diabetes mellitus
14. TIA – Tranzitorna ishemijska ataka
15. GUK – Glukoza u krvi
16. LVEF – Ejekcijska frakcija lijevog ventrikula
17. ASA – Acetilsalicilna kiselina
18. CAD – Koronarna arterijska bolest
19. PAD – Periferna arterijska bolest
20. IP – Interval pouzdanosti
21. AF – Atrial fibrillation
22. NOAC – Novel Oral Anticoagulants
23. TTR – Time in therapeutic range

Sadržaj

1	Uvod	1
2	Hipoteza	3
3	Opći i specifični ciljevi rada	4
3.1	Opći ciljevi rada	4
3.2	Specifični ciljevi rada	4
4	Materijali i metode	5
4.1	Prikupljanje podataka	5
4.2	Procjena rizika od moždanog udara i krvarenja	5
4.3	Statističke metode	7
4.4	Definiranje neadekvatno liječenih pacijenata	7
5	Rezultati	9
6	Rasprava	16
7	Zaključci	19
8	Zahvale	20
9	Literatura	21
10	Sažetak	23
	Ključne riječi	23
11	Summary	24
	Keywords	24
12	Životopis	25

Popis slika

1	Prikaz raspodjele uzorka	9
2	Profil rizika za moždani udar u urbanoj i ruralnoj sredini prema sustavu bodovanja CHA ₂ DS ₂ -VASc score	11
3	Prikaz pacijenata s obzirom na INR u urbanoj i ruralnoj sredini	13
4	Prikaz pacijenata liječenih lijekovima iz skupine NOAK-a	15
5	Prikaz pacijenata oboljelih od FA u RH	15

Popis tablica

1	Medikamentna terapija prevencije tromboembolijskih komplikacija FA	2
2	CHA ₂ DS ₂ -VASc score – sustav bodovanja koji se koristi za procjenu rizika od moždanog udara odnosno CVI-a	6
3	ESC smjernice za terapiju nevalvularne FA. Pacijentima koji imaju broj bodova veći ili jednak 1 potrebna je oralna antikoagulantna terapija (OAK)	6
4	HAS-BLED score – sustav bodovanja koji se koristi za procjenu rizika od krvarenja .	7
5	Prikaz udjela pacijenata oboljelih od FA s rizičnim čimbenicima za komplikacije . .	10
6	Prikaz terapije preporučene u urbanoj i ruralnoj populaciji	11
7	Prikaz udjela neadekvatno liječenih pacijenata s anamnezom opterećenom rizičnim čimbenicima	12
8	Prikaz pacijenata s čimbenicima rizika unutar preporučenog terapijskog raspona INR–a te izvan njega	14
9	Nepotrebno liječeni pacijenti (bez indikacije za OAK)	14

1. Uvod

Fibrilacija atrijska (u daljnjem tekstu FA) smatra se najčešćom aritmijom u kliničkoj praksi. To je supraventrikularna aritmija koja se očituje brzo i kaotičnom električnom aktivacijom atrijske [2]. Posljedica tog mehanizma, gubitak je atrijske mehaničke funkcije koji dovodi do nepravilnog rada ventrikula. Upravo zbog pucanja jedne od karika u lancu savršenog načina funkcioniranja dolazi do brojnih, za život opasnih posljedica. To je progresivna bolest koja se javlja u nekoliko oblika: paroksizmalna (rekurentne epizode koje se spontano prekidaju u manje od 48 sati) [14], perzistentna (rekurentne epizode koje traju dulje od 48 h) te permanentna (trajni osnovni ritam) [5]. Osnovna metoda za dijagnostiku je elektrokardiogram (EKG), u čijem se zapisu umjesto P-valova nalaze fibrilacijski valovi (brze oscilacije) [18]. Gubitak pravilne i organizirane kontrakcije atrijske može dovesti do različitih ishoda poput zatajenja srca ili ishemijske miokardije, tromboembolijskih cerebrovaskularnih događaja, palpitacija, vrtoglavice te slabosti pa sve do potpuno asimptomatske kliničke slike.

Osnovni ciljevi u liječenju pacijenata oboljelih od FA su kontrola ritma, kontrola frekvencije te prevencija tromboembolijskih incidenata. Pri tome nam se nudi nekoliko terapijskih mogućnosti, a to su farmakoterapija, električna kardioverzija, elektrostimulacija, kateterska ablacija te antitrombotička terapija [2]. Budući da ne postoji strogo univerzalan algoritam liječenja, terapiju treba nastojati individualno prilagoditi prema dobi bolesnika, težini kliničke slike, vrsti i trajanju FA te dodatnih kardiovaskularnih opterećenja.

Smrtnost pacijenata oboljelih od FA veća je u odnosu na populaciju bez FA te je velikim dijelom povezana s tromboembolijskim incidentima od kojih je najčešći cerebrovaskularni infarkt odnosno CVI (2 - 7 puta češća smrtnost). Smatra se da je 20 - 25% svih CVI-a posljedica upravo ove bolesti [2]. Također, važno je još napomenuti kako ne postoji razlika u riziku od ove komplikacije s obzirom na tip FA. Jedina terapija koja jasno utječe na prognozu FA je antitrombotička terapija zbog toga što djeluje na sprječavanje komplikacija i na taj način smanjuje smrtnost [2].

Kako bi pravilno odlučili o liječenju pojedinog pacijenta, potrebno je integrirati informacije dobivene iz anamneze, laboratorijske pokazatelje, procjene rizika od CVI-a, slikovne i genetske metode te patofiziološke mehanizme. Metoda koja dobro procjenjuje rizik od moždanog udara je sustav bodovanja (scoring) poznatiji pod nazivom CHA₂DS₂VASc score. On obuhvaća nekoliko rizičnih čimbenika za CVI [9]. Jedna od najčešćih komplikacija antitrombotičke terapije je krvarenje, stoga je svakom pacijentu važno procijeniti i rizik od krvarenja. Najčešće primjenjivani alat za određivanje rizika od krvarenja je sustav bodovanja poznatiji pod imenom HAS-BLED score [9]. Medikamentna terapija prevencije tromboembolijskih incidenata kod pacijenata s FA obuhvaća antagoniste vitamina K (AVK) poput varfarina te nove oralne antikoagulate lijekove (NOAK) poput dabigatrana, apiksabana i rivaroksabana (Vidi Tablicu 1). Kod terapije varfarinom potrebno je kontrolirati dozu lijeka tako da vrijednosti INR-a (international normalized ratio) budu od 2.0 - 3.0, dok nam lijekovi iz skupine NOAK-a pružaju mogućnost liječenja bez kontrole INR-a. FA se smatra bolešću starije populacije, prvi je put opisana 1903. godine [2]. Prevalencija kod osoba starijih od 80 godina iznosi gotovo 10%, a u općoj populaciji blizu 2%. Procijenjeno je da u RH od FA boluje otprilike 90 000 ljudi [5].

Procijenjen je godišnji porast incidencije od 9.7 na 1000 ljudi starijih od 70 godina [4]. Važno je stoga napomenuti kako se i prevalencija i incidencija povećavaju s dobi, a s obzirom na starenje opće populacije upravo to FA smješta uz bok s glavnim javnozdravstvenim problemima.

Zbog nedostatka epidemioloških podataka o liječenju tromboembolijskih komplikacija kod pacijenta s FA te prevencije CVI-a u Republici Hrvatskoj, odlučili smo se napraviti ovaj rad. Naš je tim prvi na području RH napravio ovakvo presječno prospektivno epidemiološko istraživanje. Važno je napomenuti kako smo analizirali samo pacijente s nevalvularnom, ranije dijagnosticiranom FA. Nevalvularna FA je FA u odsutstvu mitralne stenoze ili mehaničkih umjetnih valvula [11]. Ovi podaci su bitni jer na temelju njih možemo zaključivati o kvaliteti prevencije tromboembolijskih komplikacija kod pacijenata oboljelih od FA na području RH. Također mogu nam pomoći u stvaranju novih algoritama liječenja i adekvatnijeg praćenja pacijenata. Prikupljajući podatke odlučili smo usporediti ruralnu i gradsku sredinu kako bi vidjeli postoji li razlika u sukladnosti farmakološke prevencije tromboembolijskih komplikacija FA te smo na taj način indirektno usporedili i kvalitetu zdravstvenog sustava. Pacijenti uključeni u ovo istraživanje dolaze iz različitih krajeva RH te su bili hospitalizirani na KBC–u Zagreb. Ovo istraživanje može poslužiti kao referentna točka za neke druge studije i usporedbe sukladnosti prevencije tromboembolijskih incidenata u budućnosti.

Tablica 1: Medikamentna terapija prevencije tromboembolijskih komplikacija FA

ORALNA ANTIKOAGULANTNA TERAPIJA (OAK)	
Antagonisti vitamina K (AVK)	Novi oralni antikoagulantni lijekovi (NOAK)
Varfarin Acenocoumarol	Dabigatran Rivaroksaban Apiksaban

2. Hipoteza

Sukladnost farmakološke prevencije tromboembolijskih komplikacija sa ESC (European Society of Cardiology) smjericama, različita je kod pacijenata oboljelih od FA ako uspoređujemo urbanu i ruralnu populaciju.

3. Opći i specifični ciljevi rada

U ovoj cjelini ukratko ćemo navesti primarne ciljeve našeg istraživanja. Za početak htjeli smo usporediti dvije populacije, urbanu i ruralnu te vidjeti postoji li među njima razlika u sukladnosti farmakološke prevencije tromboembolijskih komplikacija FA, od kojih se kao najvažniji incident ističe moždani udar.

3.1. Opći ciljevi rada

Usporedba sukladnosti farmakološke prevencije tromboembolijskih komplikacija kod pacijenata oboljelih od FA iz urbane i ruralne sredine s obzirom na ESC smjernice.

Kako bismo u potpunosti postigli opći cilj, bilo je potrebno odrediti neke specifične ciljeve.

3.2. Specifični ciljevi rada

1. Usporedba pacijenata oboljelih od FA liječenih adekvatnom terapijom u odnosu na one koji su liječeni neadekvatno u smislu prevencije moždanog udara.
2. Koliko se pacijenata oboljelih od FA liječenih antagonistima vitamina K nalazi u preporučenom terapijskom rasponu INR-a u odnosu na one koji se ne nalaze u tom rasponu?
3. Ako kao parametar usporedbe uzmemo INR, postoji li razlika u kontroli oralne antikoagulantne terapije, odnosno varfarina među spolovima?
4. Koliko pacijenata oboljelih od FA prima oralnu antikoagulantnu terapiju iako za to nema indikaciju u urbanoj, a koliko u ruralnoj sredini?

4. Materijali i metode

4.1. Prikupljanje podataka

U prikupljanju podataka koristili smo informacije iz Bolničkog informacijskog sustava (BIS-a) te smo pritom odabrali pacijente s dijagnozom FA, odnosno I48 prema međunarodnoj klasifikaciji bolesti (MKB-10). BIS je operativni sustav koji prikuplja podatke o pacijentima hospitaliziranim u KBC-u Zagreb od 2010. godine. Za potrebe rada koristili smo podatke o pacijentima hospitaliziranim u 2014. te 2015. godini. Izabrali smo pacijente s potpunim podacima. Za analizu smo koristili anamnezu, laboratorijske nalaze te otpusno pismo. Nakon toga smo podatke numerički kodirali te registrirali ukupno 20 varijabli. CHA_2DS_2-VASc score te HAS-BLED score derivirani su iz prikupljenih podataka.

4.2. Procjena rizika od moždanog udara i krvarenja

Za izračunavanje rizika od CVI-a (CHA_2DS_2-VASc score) te rizika od krvarenja (HAS-BLED score) koristili smo jednadžbu jednostavnih operacija u Microsoft Excel programu. Važno je znati kako CHA_2DS_2-VASc score obuhvaća nekoliko rizičnih čimbenika za CVI. Među njima nalazi se kongestivno zatajenje srca ili disfunkcija lijevog ventrikula (LV), hipertensio arterialis (HA), dob veća ili jednaka od 75 godina, diabetes mellitus (DM), prijašnji CVI ili tranzitorna ishemijska ataka (TIA) tj. prolazna hemipareza ili poteškoće s govorom i razumijevanjem, žilna bolest, dob od 65 do 74 godine te ženski spol [8]. Što se tiče hipertenzije vodili smo se standardnim kriterijima, a to su RR 140/90 mmHg u dva mjerenja i/ili pacijent koji uzima terapiju za snižavanje arterijskog tlaka [13]. Kriteriji za DM bili su dva ili više mjerenja glukoze u krvi (GUK) veće od 7 mmol/L natašte ili postprandijalno veće od 11 mmol/L [16]. Svi rizični čimbenici boduju se jednim bodom, a prijašnji CVI ili TIA te dob veća ili jednaka od 75 godina sa dva boda (Vidi Tablicu 2). Prema ESC smjernicama iz 2012. godine pacijenti se klasificiraju prema CHA_2DS_2-VASc bodovanju u 3 skupine rizika od tromboembolijskih komplikacija FA. Prva skupina su pacijenti s niskim rizikom od moždanog udara i njihov score iznosi 0. Druga skupina su pacijenti s umjerenim, a treća pacijenti s visokim rizikom [9]. Oralna antikoagulantna terapija potrebna je pacijentima muškog spola čiji je CHA_2DS_2-VASc score veći ili jednak 1 te pacijenticama koje imaju broj bodova veći ili jednak 2. Ukoliko je CHA_2DS_2-VASc score jednak 0, terapija nije potrebna [8] (Vidi Tablicu 3).

Tablica 2: CHA₂DS₂-VASc score – sustav bodovanja koji se koristi za procjenu rizika od moždanog udara odnosno CVI-a

Čimbenik rizika	CHA ₂ DS ₂ -VASc score	Bodovi
Kongestivno zatajenje srca, < LVEF	C	1
Hipertenzija, RR ≥ 140/90 mmHg ili terapija lijekovima	H	1
Godine ≥ 75	A ₂	2
Diabetes mellitus	D	1
CVI ili TIA ili drugi tromboembolijski incident u prošlosti	S ₂	2
Vaskularna bolest (infarkt miokarda, periferna arterijska bolest...)	V	1
Godine 65 - 74	A	1
Spol (ženski spol je rizik)	Sc	1

Tablica 3: ESC smjernice za terapiju nevalvularne FA. Pacijentima koji imaju broj bodova veći ili jednak 1 potrebna je oralna antikoagulantna terapija (OAK)

CHA ₂ DS ₂ -VASc score	European Society of Cardiology
CHA ₂ DS ₂ -VASc score = 0	Terapija nije potrebna
CHA ₂ DS ₂ -VASc score = 1	AVK (cilj INR 2.0 - 3.0), NOAK
CHA ₂ DS ₂ -VASc score ≥ 2	AVK (cilj INR 2.0 - 3.0), NOAK

Kada odlučujemo o liječenju pacijenata oboljelih od FA u vidu prevencije komplikacija poput moždanog udara, svakako je poželjno procijeniti i rizik od krvarenja. To smo učinili pomoću sustava bodovanja HAS-BLED score koji obuhvaća nekoliko rizičnih čimbenika kao što su HA, bolest bubrega i/ili jetre, prijašnji CVI ili TIA, krvarenje u prošlosti ili predispozicija krvarenju, labilni INR tj. INR manji od 1.5, dob veća ili jednaka od 65 godina, korištenje lijekova koji povećavaju predispoziciju za krvarenje te ekscesivna uporaba droga ili alkohola (Vidi Tablicu 4). Maksimalni mogući zbroj bodova je 9. Kod bolesnika koji imaju HAS-BLED score veći od 3 preporučuje se reevaluacija potrebe za oralnom antikoagulantnom terapijom. Važno je napomenuti kako takav rezultat ne znači kontraindikaciju za antitrombotsku terapiju, već povećan oprez pri primjeni iste [10].

Tablica 4: HAS-BLED score – sustav bodovanja koji se koristi za procjenu rizika od krvarenja

Čimbenik rizika	HAS-BLED score	Bodovi
Hipertenzija (nekontrolirana, RR veći od 160 mmHg)	H	1
Abnormalna bubrežna ili jetrena funkcija (po 1 bod za svaki rizični čimbenik)	A	1 ili 2
Povijest moždanog udara	S	1
Krvarenje ili predispozicija za krvarenje	B	1
Labilni INR (INR < 1.5)	L	1
Starija dob, veća od 65 godina	E	1
Konzumacija droga ili alkohola (po 1 bod za svaki rizični čimbenik)	D	1 ili 2

4.3. Statističke metode

Nakon unosa svih varijabli u Microsoft Excel tablicu krenuli smo statistički obrađivati podatke kako bi dobili rezultate. Sve su registrirane varijable sažete metodama deskriptivne statistike uz adekvatne mjere centralne tendencije. Dob bolesnika i INR (kao kontinuirane varijable), prikazani su kao medijani uz pripadajući interkvartilni raspon (25 - 75%). Kategorijske varijable izražene su kao relativne frekvencije uz apsolutne frekvencije u zagradama. Za statističku analizu pojedinih parametara korišteni su statistički programi za računala (Microsoft Office Excel 2007, verzija 12.0 te StataCorp Stata, verzija 13.0) uz primjenu prikladnih parametrijskih i neparametrijskih metoda kako je u nastavku navedeno. Distribucije pojedinih parametara testirane su na normalnost pomoću Kolmogorov-Smirnov testa. Fisherov egzaktan test i χ^2 test korišteni su za određivanje razlike u prevalenciji diskretnih varijabli, a Mann-Whitney U test za testiranje kontinuiranih varijabli. Razina statističke značajnosti (p) postavljena je na $p < 0.05$. Ukupan broj ispitanika u analiziranim podskupinama dosatatan je za usporedbu razlike prevalencije varijabli veće od 10% uz statističku snagu testova od 80%.

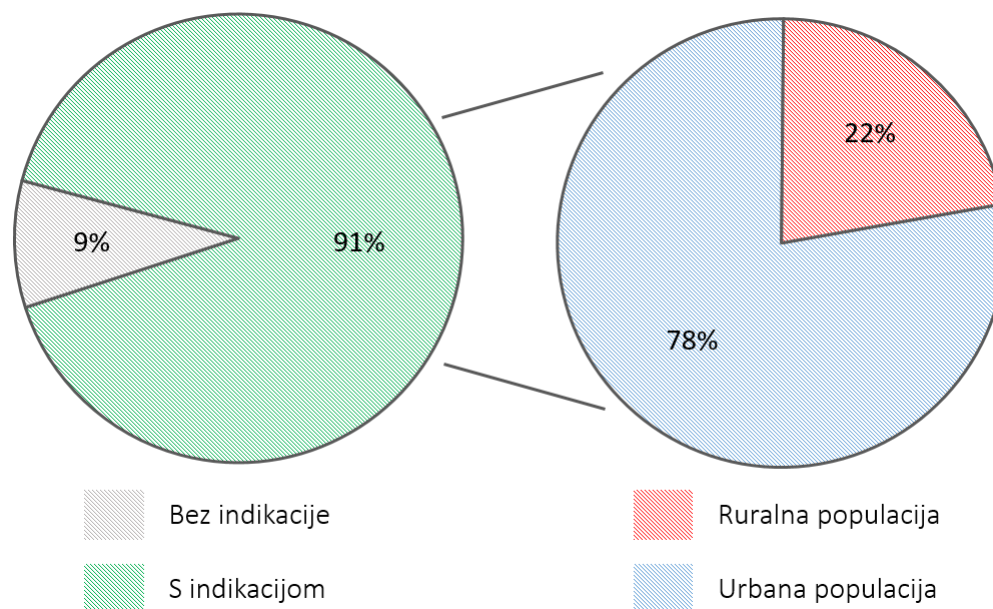
4.4. Definiranje neadekvatno liječenih pacijenata

Kako bi adekvatno mogli prikazati rezultate bilo je potrebno definirati neke pojmove. Jedan od glavnih parametara pomoću kojeg smo analizirali sukladnost farmakološke prevencije tromboembolijskih komplikacija FA je terapija preporučena pacijentima. S obzirom na to da u skupinu neadekvatno liječenih pacijenata pripadaju i oni koji su prekomjerno antikoagulirani (INR > 3.0), kao i oni koji su neadekvatno (INR < 2.0) ili uopće nisu antikoagulirani, bilo je potrebno uvesti novi pojam (hipotretirani) [6]. Prema ESC smjernicama iz 2012. godine, adekvatnom terapijom za FA smatraju se lijekovi iz skupine AVK i NOAK [8]. Dakle, hipotretirani pacijenti su oni kojima je preporučena

neadekvatna terapija poput acetilsalicilne kiseline (ASA) ili klopidogrela te oni kojima lijekovi uopće nisu preporučeni.

5. Rezultati

S epidemiološkog stajališta, prevencija tromboembolijskih incidenata kod pacijenata oboljelih od FA u Republici Hrvatskoj do sada je bila zaboravljeno područje. S ciljem dobivanja spomenutih podataka napravili smo ovo presječno prospektivno istraživanje. U istraživanju smo analizirali podatke 1048 pacijenata hospitaliziranih u 2014. te 2015. godini u KBC–u Zagreb. Pacijenti dolaze iz različitih krajeva RH. 70% pacijenata stanovnici su središnje Hrvatske, 20% pacijenata dolazi iz Dalmacije i Istre te 10% pacijenata iz Slavonije i Baranje. Ukupno 78.1% pacijenata, odnosno njih 818 pripada urbanoj populaciji, dok 21.9% to jest 230 pacijenata pripada ruralnoj populaciji. Već smo ranije napomenuli kako je kriterij za ulazak u studiju bio nevalvularna FA. Od ukupnog broja pacijenata njih 743 zadovoljavalo je taj kriterij. 305 pacijenata imalo je novodijagnosticiranu FA. Upravo iz tog razloga oni nisu dobivali terapiju te nisu bili uključeni u analizu.



Slika 1: Prikaz raspodjele uzorka

Uzorak od 743 pacijenta podijelili smo u dvije skupine, prva skupina su pacijenti bez indikacije za OAK i njih je ukupno 68, odnosno 9% (Slika 1, označeno sivom bojom). Druga je skupina mnogo veća i čine ju pacijenti s indikacijom za OAK kojih je ukupno 675, odnosno 91% (Slika 1, označeno zelenom bojom). Pacijente s indikacijom za OAK razvrstali smo u dvije skupine s obzirom na mjesto stanovanja. Urbana populacija sastojala se od 526 pacijenata (na Slika 1, označeno plavom bojom), a ruralna se sastojala od 149 pacijenata (Slika 1, označeno crvenom bojom). S obzirom na činjenicu da je CVI najčešća tromboembolijska komplikacija kod pacijenata oboljelih od FA, a ujedno i glavni uzrok smrti istih [2], naš je cilj bio istražiti sukladnost prevencije navedene komplikacije u RH prema ESC smjernicama. Statistički gledano u urbanoj sredini postoji veći udio obrazovanog stanovništva te je zdravstvena zaštita dostupnija zbog blizine bolnica i velikih bolničkih centara [19]. Upravo zbog toga kao hipotezu naveli smo da je urbana populacija adekvatnije liječena i ima bolju prevenciju tromboembolijskih komplikacija od pacijenata iz ruralne sredine. Počevši od te pretpostavke krenuli

smo analizirati podatke te se uvelike iznenadili rezultatima.

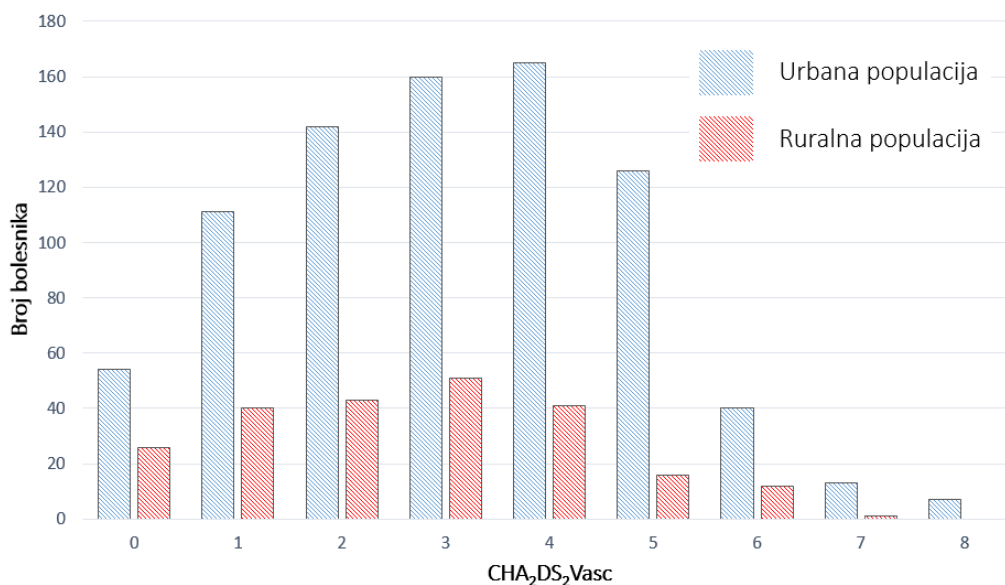
S obzirom na dobro poznate rizične čimbenike za tromboembolijske komplikacije FA kao što su ženski spol, HA, DM, starija životna dob, koronarna arterijska bolest (CAD), periferna arterijska bolest (PAD), preboljeli CVI te mnogi drugi, htjeli smo vidjeti koliki je udio pacijenata s navedenim rizicima u urbanoj, a koliki u ruralnoj populaciji (Vidi Tablicu 5). Vidljivo je kako u različitim sredinama prevladavaju različiti čimbenici rizika. Ono što možemo primijetiti je da su pacijenti iz urbane sredine stariji, prosječna dob je 72 godine, dok su pacijenti iz ruralne sredine nešto mlađi i imaju u prosjeku 67 godina (Tablica 5, $p < 0.001$). Osim toga, urbana populacija ima veći udio pacijenata s DM, čak 22.2%. Udio pacijenata s DM iz ruralne sredine je dosta manji, odnosno 12.8% (Tablica 5, $p = 0.01$).

Tablica 5: Prikaz udjela pacijenata oboljelih od FA s rizičnim čimbenicima za komplikacije

Rizični čimbenik	Urbana (n=526)	Ruralna (n=149)	p
Ženski spol	46.8% (246)	39.6% (59)	0.12
Dob (godine)	72 (65 - 80)	67 (59 - 76)	< 0.001
HA	87.8% (462)	87.2% (130)	0.85
DM	22.2% (117)	12.8% (19)	0.01
CVI	9.9% (52)	10.1% (15)	0.95
CAD	19.6% (103)	14.8% (22)	0.18
PAD	8.6% (45)	10.7% (16)	0.41
Kong. zatajenje	36.9% (194)	38.3% (57)	0.76
HASBLED ≥ 3	29.7% (156)	26.8% (40)	0.5

Jedan od parametara kojim smo procjenjivali opasnost rizika od komplikacija, odnosno moždanog udara bio je CHA₂DS₂VASc score. Slika 2 prikazuje raspodjelu rizika u urbanoj i ruralnoj sredini. Najviše pacijenata iz urbane sredine ima CHA₂DS₂VASc score 4 (Slika 2, označeno plavom bojom, $p = 0.007$), a najviše pacijenata iz ruralne sredine ima CHA₂DS₂VASc score 3 (Slika 2, označeno crvenom bojom). Iz ovoga možemo zaključiti da je u urbanoj sredini veći udio pacijenata s višim bodovima, a samim time i većim rizikom za moždani udar u odnosu na ruralnu sredinu.

Kao jedan od dva glavna parametra koji su nam poslužili za procjenu farmakološke prevencije komplikacija FA je podatak o terapiji preporučenoj pacijentima. Propisivani su im lijekovi poput varfarina, klopidozola, ASA te lijekovi iz skupine NOAK-a. Tablica 6 prikazuje udio lijekova preporučenih u urbanoj i ruralnoj populaciji. Najčešći lijekovi koji se propisuju su varfarin i ostali AVK. U urbanoj sredini takvu je terapiju dobivalo 339 pacijenata, odnosno 64.4%, a u ruralnoj 110 pacijenata, odnosno 73.8%. Dakle, ruralna populacija češće kao terapiju koristi varfarin (Tablica 6, $p = 0.032$). Iako ostale razlike promatranih varijabli između ove dvije populacije nisu statistički značajne, itekako se nad njima treba zamisliti. Vidljivo je da je adekvatna terapija preporučena samo



Slika 2: Profil rizika za moždani udar u urbanoj i ruralnoj sredini prema sustavu bodovanja CHA₂DS₂-VASc score

74.3% pacijenata iz urbane sredine te 79.8% pacijenata iz ruralne sredine. Također, bilo je pacijenata s indikacijom za terapiju kojima nije preporučeno niti jedan lijek. U urbanoj sredini takvih je pacijenata 14.6%, a u ruralnoj 9.4% (Tablica 6).

Tablica 6: Prikaz terapije preporučene u urbanoj i ruralnoj populaciji

Preporučena terapija	Urbana (n=526)	Ruralna (n=149)	p
Preporučeno AVK	64.4% (339)	73.8% (110)	0.032
Preporučeno dabigatran	8.2% (43)	4.7% (7)	0.152
Preporučeno apiksaban	0.4% (1)	0% (0)	1
Preporučeno rivaroksaban	1.5% (8)	1.3% (2)	0.82
Preporučeno NOAK	9.9% (52)	6% (9)	0.148
ADEKVATNO	74.3% (391)	79.8% (119)	0.166
Preporučena ASA	20.2% (106)	26.2% (39)	0.114
Preporučeno klopid.	2.1% (11)	4% (6)	0.183
Ništa	14.6% (77)	9.4% (14)	0.098

Iako je većem dijelu pacijenata preporučena adekvatna terapija, ne smijemo zanemariti hipotretirane pacijente. Cilj je bio prikazati udio hipotretiranih pacijenata čija je anamneza opterećena određenim rizičnim čimbenikom u odnosu na ukupan broj neadekvatno liječenih (Tablica 7). Statistički značajne razlike u promatranim varijablama pokazuju da su pacijenti oboljeli od CAD (Tablica 7, $p < 0.001$) te oni koji imaju HAS-BLED score ≥ 3 (Tablica 7, $p = 0,016$) češće hipotretirani. Ostale razlike (ženski spol, dob, DM, CVI, PAD, kongestivno zatajenje srca) između urbane i ruralne

sredine nisu bile statistički značajne, ali među njima svakako možemo izdvojiti pacijente s HA jer je od ukupnog broja hipotretiranih pacijenata najveći udio pacijenata upravo s tim rizičnim čimbenikom (Tablica 7).

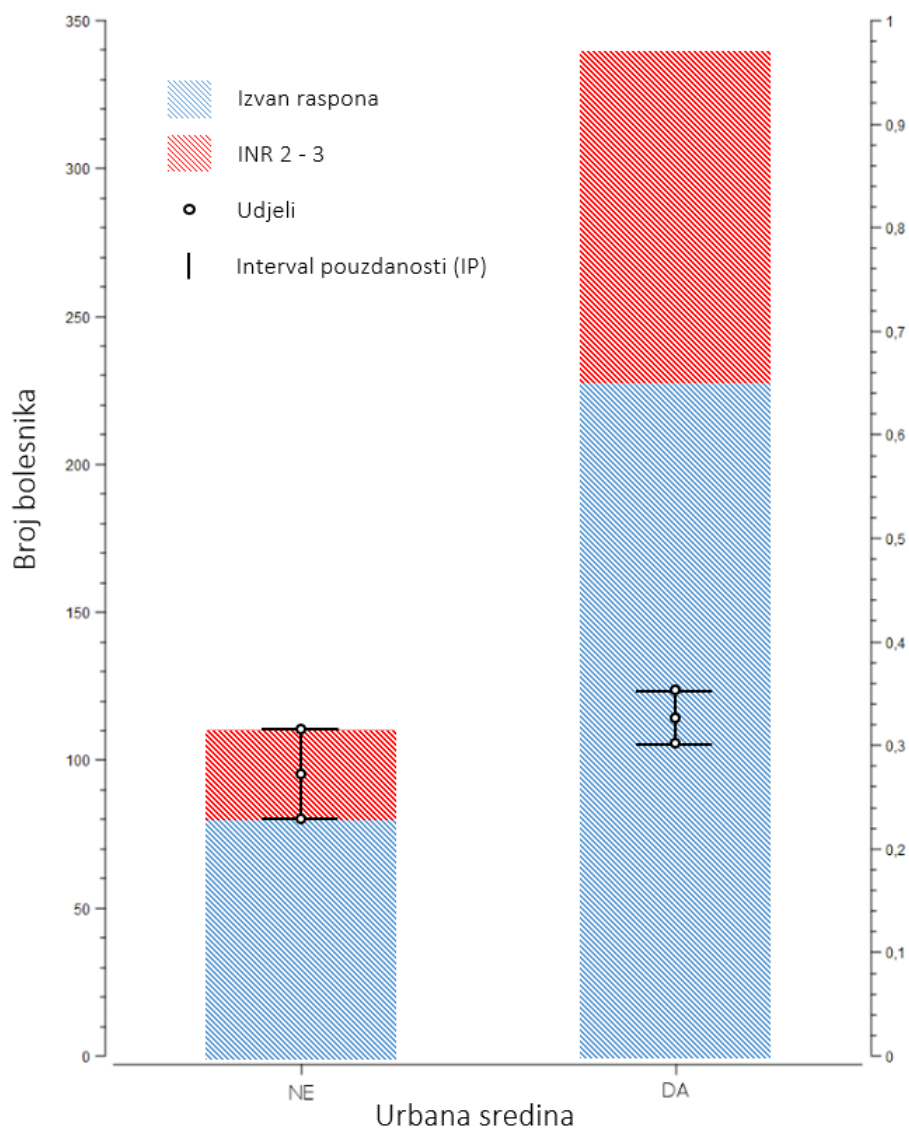
Tablica 7: Prikaz udjela neadekvatno liječenih pacijenata s anamnezom opterećenom rizičnim čimbenicima

Rizični čimbenik	Liječenje (n=436)	Hipotretirani (n=239)	p
Ženski spol	47.5% (207)	41% (98)	0.106
Dob (godine)	71 (63 - 78)	72 (64 - 81)	0.114
HA	87.4% (381)	88.3% (211)	0.733
DM	18.8% (82)	22.6% (54)	0.241
CVI	9.2% (40)	11.3% (27)	0.378
CAD	13.1% (57)	28.5% (68)	< 0.001
PAD	7.6% (33)	11.7% (28)	0.072
Kong. zatajenje	38.5% (168)	34.7% (83)	0.328
HASBLED \geq 3	25.9% (113)	34.7% (83)	0.016

S obzirom na to da smo primijetili da je najčešće propisivani lijek varfarin iz skupine AVK, zanimalo nas je koliko pacijenata uzima adekvatnu dozu. Poznato je da pacijenti na terapiji varfarinom moraju redovito kontrolirati djelotvornost lijeka pomoću INR-a. Poželjno je da INR bude u rasponu od 2.0 – 3.0. INR manji od 2.0 sugerira nam da je trenutna terapija za tog pacijenta neučinkovita i da bi trebalo povećati dozu lijeka. S druge strane, INR veći od 3.0 povećava rizik od krvarenja [3]. Na slici 3 vidimo kako je samo 111 od 339 pacijenata, odnosno 32.7% iz urbane sredine unutar preporučenog terapijskog raspona INR-a. U ruralnoj sredini, situacija je nešto lošija te je 30 pacijenata od 110, odnosno 27.3% unutar tog raspona (Slika 3, označeno crvenom bojom). Ostali pacijenti nalaze se izvan preporučenog terapijskog raspona (Slika 3, označeno plavom bojom). Pacijenti izvan preporučenog raspona imali su različit INR koji je u urbanoj sredini u prosjeku iznosio 1.84 (IP 1.37 – 2.37), a u ruralnoj 1.68 (IP 1.33 – 2.3). Iako razlike između promatranih varijabli nisu signifikantne, itekako su zabrinjavajuće. Možemo primijetiti kako ruralna i gradska populacija imaju nedostatan reguliran INR.

Vidjevši koliko je pacijenata izvan preporučenog terapijskog raspona INR-a, zanimalo nas je jesu li ti pacijenti po nečemu drugačiji od onih koji su se nalazili unutar terapijskog raspona.

Odlučili smo ponovno razvrstati pacijente u skupine prema rizičnim čimbenicima poput ženskog spola, HA, DM, starije životne dobi, visokih HAS-BLED vrijednosti, preboljelog CVI-a, CAD, PAD te kongestivnog zatajenja srca. Važno je napomenuti kako ovdje nismo gledali urbanu i ruralnu populaciju zasebno, već zajedno. Vidljivo je kako je samo 141 pacijent u preporučenom terapijskom rasponu INR-a (Tablica 8), dok je 308 pacijenata izvan raspona. Na temelju podataka primijetili smo



Slika 3: Prikaz pacijenata s obzirom na INR u urbanoj i ruralnoj sredini

da osobe s HA, DM, HAS BLED bodovima ≥ 3 te osobe ženskog spola i osobe starije životne dobi češće imaju nedostatan reguliran INR. Od ukupnog broja pacijenata izvan terapijskog raspona, njih 273 boluje od HA (88.6%, $p < 0.001$), a 71 osoba ima DM (23.1%, $p < 0.001$). Što se tiče pacijenata s visokim HAS BLED bodovima, čak je 95 od 308 pacijenata izvan preporučenog terapijskog raspona INR-a (30.8%, $p < 0.001$). Iznenađujuć je rezultat koji nam govori da se 74.4% žena nalazi izvan terapijskog raspona INR-a ($p = 0.014$). S druge strane, pacijenti muškog spola imaju bolje reguliran INR te ih je nešto manje izvan raspona, odnosno 63% ($p = 0.014$). Dakle, primjećujemo da žene imaju lošije reguliran INR od muškaraca, što nam je odgovorilo na jedan od naših specifičnih ciljeva. Za razliku od ovog pokazatelja, za očekivati je podatak da će osobe starije životne dobi imati nedostatan reguliran INR pa su tako pacijenti izvan terapijskog raspona nešto stariji (72 godine, IP 64 – 79, $p = 0.003$) od onih koji se nalaze unutar raspona (68 godina, IP 60.5 – 75.5, $p = 0.003$). Razlika između ostalih promatranih varijabli (CVI, PAD, CAD, kongestivno zatajenje srca) nije bila statistički značajna.

Tablica 8: Prikaz pacijenata s čimbenicima rizika unutar preporučenog terapijskog raspona INR-a te izvan njega

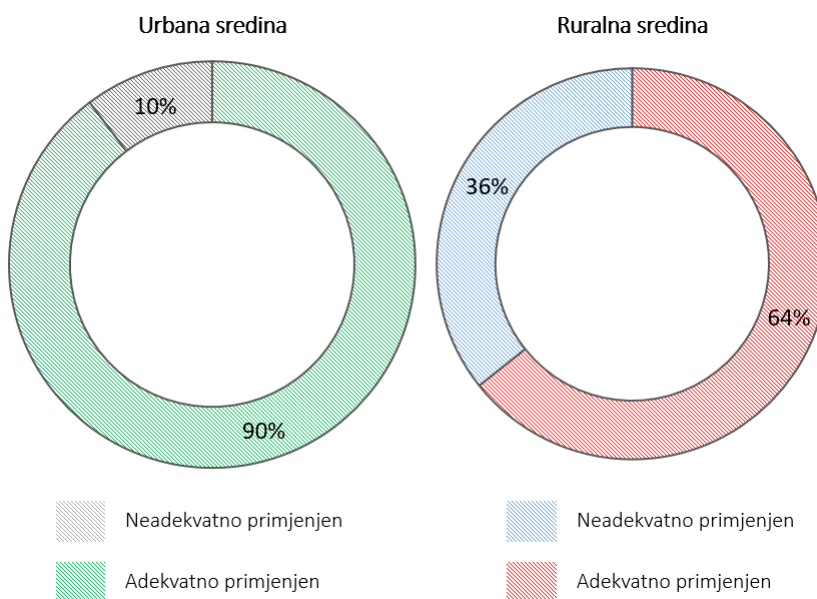
Rizični čimbenik	Liječenje (n=141)	Hipotretirani (n=308)	p
Ženski spol	37.6% (53)	50% (154)	0.014
Dob (godine)	68 (60.5 - 75.5)	72 (64 - 79)	0.003
HA	36.2% (51)	88.6% (273)	< 0.001
DM	6.4% (9)	23.1% (71)	< 0.001
CVI	7.8% (11)	7.8% (24)	1
CAD	17.7% (25)	18.2% (56)	< 0.909
PAD	9.2% (13)	6.5% (20)	0.304
Kong. zatajenje	38.3% (54)	40.1% (125)	0.65
HASBLED \geq 3	12.8% (18)	30.8% (95)	< 0.001

U prethodno navedenim rezultatima, vidjeli smo koliko je pacijenata hipotretirano i nije primalo terapiju, iako su za nju imali indikaciju. S obzirom na činjenicu da je takvih pacijenata bilo doista mnogo, postavlja se pitanje što je s onom skupinom koju smo na početku istraživanja izdvojili kao pacijente bez indikacije za OAK? Iako je ta skupina znatno manja (68 ljudi), ne možemo ju zanemariti. Ako među pacijentima s indikacijom za OAK ima neliječenih, zašto u skupini bez indikacije ne bi bilo nepotrebno liječenih pacijenata. Stoga se kao naš posljednji specifični cilj nametnula ideja o pacijentima liječenim unatoč nepostojećoj indikaciji. Tablica 9 prikazuje koliki je udio urbane i ruralne populacije izložen nepotrebnoj terapiji. Ukupno 39 pacijenata iz urbane sredine nije imalo indikaciju za terapiju, kao ni 29 pacijenata iz ruralne. Iz ovih podataka vidimo kako nema signifikantne razlike u nepotrebnoj liječenju oralnom antikoagulantnom terapijom, a ni ASA između urbane i ruralne populacije.

Tablica 9: Nepotrebno liječeni pacijenti (bez indikacije za OAK)

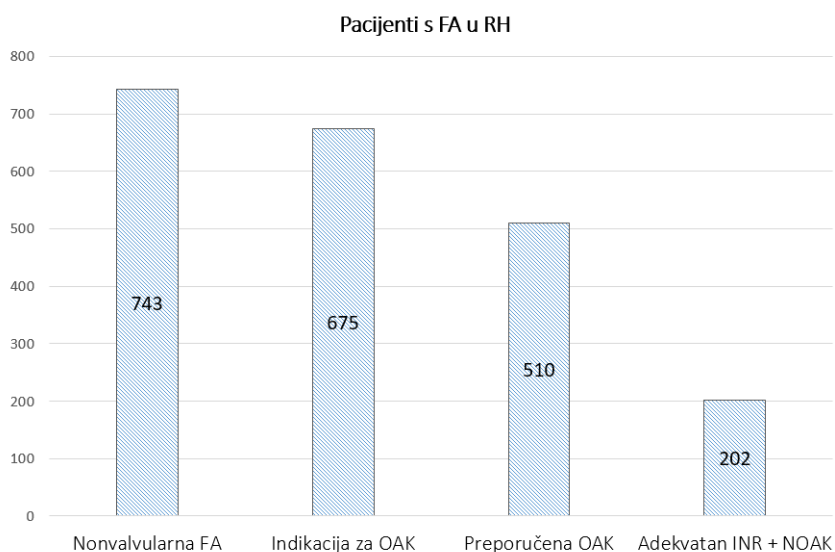
Preporučena terapija	Urbana (n=39)	Ruralna (n=29)	p
Preporučen AVK	35.9% (14)	34.5% (10)	0.9
Preporučen NOAK	15.4 (6)	17.2% (5)	0.84
Preporučena ASA	30.8% (12)	27.6% (8)	0.78
Preporučen klopid.	0% (0)	0% (0)	1
Ništa	23.1% (9)	20.7% (6)	0.81

Slika 4 prikazuje pacijente na terapiji lijekovima iz skupine NOAK-a. Vidimo da postoji značajna razlika u primjeni NOAK-a u urbanoj i ruralnoj populaciji. Od ukupnog broja ljudi liječenih tom terapijom, 89.7% pacijenata iz urbane sredine te 64.3% iz ruralne, adekvatno je antikoagulirano (Slika 4, p = 0.018).



Slika 4: Prikaz pacijenata liječenih lijekovima iz skupine NOAK-a

S obzirom na glavne parametre pomoću kojih smo analizirali sukladnost farmakološke prevencije tromboembolijskih komplikacija FA (preporučena terapija i INR), htjeli smo na kraju rezultata sažeto prikazati trenutnu situaciju u RH. Od ukupno 743 pacijenata koliko ih je činilo uzorak, 675 imalo je indikaciju za OAK. Njih 449 imalo je preporuku liječnika za terapiju AVK, a 61 osobi preporučeno je NOAK, što ukupno čini 510 pacijenata. Gledajući vrijednosti INR-a primijetili smo da je samo 141 osoba u preporučenom terapijskom rasponu od 2.0 – 3.0. Ako tom broju dodamo broj osoba na terapiji lijekovima iz skupine NOAK-a (61 osoba), dobit ćemo 202, što je ukupan broj adekvatno antikoaguliranih osoba (Slika 5). Vidljivo je kako je situacija poprilično loša i svakako treba raditi na tome da se promijeni na bolje.



Slika 5: Prikaz pacijenata oboljelih od FA u RH

6. Rasprava

Smatra se da 21. stoljeće nosi epidemiju FA, a uzrok je prolongirani životni vijek i smanjenje kardiovaskularne smrtnosti [7]. Činjenica je da je FA jedna od najčešćih aritmija koje poznajemo, a zbog teških komplikacija, važne su i njene posljedice na zdravlje pojedinca [12]. Podatak koji govori da je anamneza otprilike 90 000 pacijenata [5] opterećena dijagnozom FA, kao i rezultati istraživanja koji pokazuju da je kvaliteta prevencije komplikacija u RH poprilično loša trebaju nas zabrinuti. Smatra se da se primjenom adekvatne antikoagulantne terapije može prevenirati CVI kod 2/3 pacijenata [7].

Primarni cilj našeg istraživanja bio je usporediti sukladnost farmakološke prevencije tromboembolijskih komplikacija s obzirom na ESC smjernice kod pacijenata oboljelih od FA u urbanoj i ruralnoj populaciji. Unatoč očekivanjima o boljoj zdravstvenoj zaštiti u urbanoj sredini te boljoj kvaliteti prevencije incidenata poput moždanog udara, iznenadili smo se rezultatima koji govore da je podjednako loša situacija i u urbanim i u ruralnim krajevima. Osnovni parametri kojima smo se vodili bile su vrijednosti INR-a i preporučena terapija.

Budući da cjeloviti epidemiološki podaci o prevenciji tromboembolijskih komplikacija FA u RH do sada nisu postojali, rezultate istraživanja mogli smo usporediti samo s podacima iz ostatka svijeta. Kao parametar usporedbe koristili smo preporučeni terapijski raspon INR-a (2.0 - 3.0) i preporučenu terapiju.

Terapijski gledano (preporučena terapija) nalazimo se u svjetskom vrhu s rezultatima od 66.5% primjene AVK. Netom iza nas nalaze se Sjeverna Amerika sa 43.8%, Zapadna Europa sa 41.6% te na samom kraju, kao najlošije, Indija sa rezultatom od 23.5% i Kina s 13.7% [12]. Osim toga, uspoređivali smo INR vrijednosti pacijenata na terapiji AVK u RH i ostalim zemljama svijeta. Primijetili smo da se u samom vrhu nalazi Zapadna Europa sa 67% pacijenata unutar preporučenog terapijskog raspona, potom slijedi Istočna Europa s 59% te Sjeverna Amerika s 54% adekvatno antikoaguliranih pacijenata. Na začelju se nalaze Kina s 36% i Indija s 35% pacijenata unutar terapijskog raspona [12]. Analizirajući podatke, populacijskom metodom dobili smo rezultate koji pokazuju da se u rasponu INR-a od 2.0 - 3.0 nalazi 32.7% urbane i 27.3% ruralne populacije RH. Prema ovim rezultatima, vidljivo je da se RH nalazi iza najlošije reguliranih zemalja, što nas stavlja u nezavidnu situaciju i budi u našim glavama alarm da nešto treba promijeniti kako bi se situacija popravila.

Postavlja se pitanje koji je uzrok ovakvoj situaciji. Kako bi adekvatno mogli pratiti zdravstveno stanje pacijenata potrebno je znati uzimaju li oni preporučenu terapiju. Iz rezultata našeg istraživanja vidljivo je da su pacijenti dobili preporuku za terapiju, ali nalazi INR-a kod 2/3 pacijenata nisu u preporučenom terapijskom rasponu. Začudujuće je da je terapijski efekt manji nego u drugim zemljama. Pretpostavili smo da postoji nekoliko razloga koji mogu biti uzrok tome. Postoji vjerojatnost da pacijenti neadekvatno primjenjuju terapiju (ne drže se preporuke), da je prehrana u RH bogatija vitaminom K, da postoji genetska mutacija CYPova ili da liječnici ne preporučuju adekvatne doze varfarina. Varfarin čine R-varfarin koji se metabolizira preko CYP1A2 i CYP3A4 izoenzima i 3 - 5

puta potentniji S-varfarin koji se metabolizira preko CYP2C9 izoenzima. Stoga lijekovi koji su induktori ili inhibitori navedenih metaboličkih puteva modificiraju učinak varfarina na način da smanjuju ili povećavaju njegovu koncentraciju u plazmi [1]. Interakcija amiodarona, antiaritmika III. klase i varfarina je farmakokinetička interakcija u smislu inhibicije metabolizma varfarina u jetri, odnosno inhibicije CYP2C9 i CYP3A4 izoenzima.

Svi ti navedeni razlozi mogu biti uzrok neadekvatno reguliranom INR-u, no kako na području Istočne Europe nisu nađene značajne mutacije CYP izoenzima te ne postoje podaci o drastičnim razlikama u konzumaciji hrane bogate vitaminom K u odnosu na RH, jedini logičan zaključak je da naši liječnici ne preporučuju adekvatnu dozu terapije ili je pacijenti nepravilno primjenjuju.

Čitajući ostale rezultate, nameće nam se nekoliko pitanja. Jedno od njih je i pitanje učestalije primjene varfarina u ruralnoj sredini. Znamo da je prilikom njegove primjene potrebna redovita kontrola INR-a, što je zasigurno lakše izvedivo pacijentima koji žive u gradu. Ovoj činjenici govore u prilog brojne studije napravljene na temelju usporedbe ruralne i gradske populacije uzevši u obzir financijsko stanje građana [15]. Vodeći se makroekonomskim pokazateljima lako je zaključiti da je gradska sredina u povoljnijem položaju. Adekvatan javni prijevoz, dostupnost liječnika i pružanja zdravstvene usluge sukladno tim rezultatima, dostupniji su u gradskoj sredini. Unatoč tome, varfarin je u ruralnim krajevima i dalje najčešće propisivani lijek, a primjena lijekova iz skupine NOAK-a relativno je malena. Ne možemo sa sigurnošću znati koji je razlog tome, ali zasigurno pridonosi činjenica da je NOAK na listi B Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje [20] te da ga pacijenti moraju plaćati, a financijska situacija im to često ne dopušta [15]. Osim toga, ruralna je populacija češće izložena i nepotrebnoj antikoagulantnoj terapiji lijekovima iz te skupine. Ako se osvrnemo na dio populacije koji je nepotrebno antikoaguliran, tu situaciju moguće je povezati sa strahom liječnika od opasnih komplikacija FA pa tako neki pacijenti primaju terapiju, iako im ona nije potrebna. Naravno postoji i druga stana. Budući da su rezultati pokazali da je dio pacijenata liječen neadekvatno (hipotretirani) te da nekima od njih uopće nije preporučena terapija, zanimalo nas je koji su to pacijenti. Cilj je bio prikazati udio hipotretiranih pacijenata čija je anamneza opterećena određenim rizičnim čimbenikom u odnosu na ukupan broj neadekvatno liječenih. Rezultati pokazuju da su pacijenti oboljeli od CAD te oni koji imaju HAS-BLED score ≥ 3 češće hipotretirani. Smatramo da postoji određena nesigurnost prilikom propisivanja lijekova od strane naših liječnika. Naime, pacijenti s HAS-BLED bodovima ≥ 3 imaju povećan rizik od krvarenja, ali kao što smo već ranije naveli, on ne znači kontraindikaciju za OAK, već pojačan oprez. Pacijenti oboljeli od CAD u terapiji imaju lijekove poput ASA i klopido-grela, a dobro je poznato da ti lijekovi također povećavaju rizik od krvarenja. Pretpostavka je da su liječnici vođeni strahom oprezniji pri propisivanju terapije takvim pacijentima i skloniji izostavljanju antikoagulantnih lijekova s njihove terapijske liste [17]. Među ostalim rezultatima svakako možemo izdvojiti pacijente s HA, jer je od ukupnog broja hipotretiranih najveći udio pacijenata upravo s tim rizičnim čimbenikom. Ne smijemo zanemariti podatak da su pacijenti oboljeli od DM tip II također češće hipotretirani, što se može pripisati njihovoj nedovoljnoj osviještenosti o higijensko dijetetskim mjerama očuvanja zdravlja. S obzirom na to da je svaka osoba drugačija i različito reagira na terapiju zbog komorbiditeta koje nosi, zadatak liječnika da takve pacijente adekvatno koagulira postaje teži, ali ne i nemoguć.

Također, treba spomenuti pitanje spolne razlike u kontroli učinkovitosti terapije varfarinom. Dakle, ženski se spol češće nalazi izvan preporučenog terapijskog raspona INR-a. Taj smo podatak usporedili s istraživanjima iz drugih zemalja i naišli na iste zaključke. Još uvijek nije poznato zašto je to tako. Ima li to veze s endokrinološkom funkcijom žene s obzirom na to da su naše pacijentice uglavnom starije životne dobi? Znamo da u postmenopauzalnom razdoblju dolazi do pada ženskih spolnih hormona što može nepovoljno utjecati na krvožilni sustav, no postoji li povezanost između toga i lošijih rezultata INR-a, možemo samo nagađati.

Jedan od glavnih nedostataka našeg istraživanja je veličina uzorka. Potrebno je povećati broj ispitanika kako bi se postigla veća osjetljivost statističkih metoda na razlike između promatranih varijabli kod ruralne i urbane populacije. Osim toga važno je naglasiti kako je uzorak uzet iz samo jednog centra, u ovom slučaju radi se o KBC-u Zagreb, stoga populaciju RH nismo prikazali proporcijalno. Potrebno je uzeti podjednake uzorke iz svih dijelova RH da bismo sa sigurnošću mogli reći da su rezultati primjenjivi na cijelom području RH te registrirati eventualne regionalne razlike. Također su moguće pogreške u medicinskoj dokumentaciji koja je bila izvor podataka za istraživanje te greške prilikom našeg prijenosa podataka i analize. Za procjenu adekvatnosti terapije AVK korišten je samo INR, a ne i TTR (Time in therapeutic range) što otežava komparaciju sa drugim sličnim istraživanjima. Dobiveni podaci mogu poslužiti kao polazišna točka za buduća istraživanja i usmjeriti nas u nastojanju da se trenutačna situacija promijeni na bolje. Upravo iz tog razloga cilj nam je pratiti pacijente te povećati uzorak. To je jedini način da se unaprijedi ovako bitan segment u zdravstvenom sustavu, jer kao što smo već naveli, broj osoba oboljelih od FA nije zanemariv, a incidencija bolesti se povećava. Važno je da se istraživanja sličnog tipa nastave, jer je potrebno osvijestiti liječnike, ali i pacijente o teškim posljedicama FA. Pridržavanje ESC smjernica svakako je korisno u sprječavanju istih.

7. Zaključci

Na početku istraživanja postavili smo određene ciljeve kojima smo se vodili čitavo vrijeme. Hipoteza kojom smo pretpostavili da je sukladnost farmakološke prevencije tromboembolijskih komplikacija FA s ozbirom na ESC smjernice, različita ako usporedimo urbanu i ruralnu populaciju, pokazala se netočnom. Naime, rezultati govore kako obje populacije koje smo analizirali imaju podjednako loše reguliran INR. Osim toga, preporučena terapija, varfarin i NOAK razlikuje se u urbanoj i gradskoj sredini. Prema preporučenoj terapiji AVK (66.5% pacijenata ima adekvatnu preporuku), RH se nalazi na visokoj razini ispred Sjeverne Amerike i Zapadne Europe. No, prema terapijskom efektu nalazimo se iza Indije i Kine, zemalja s najlošije reguliranim INR-om. Varfarin se češće preporučuje u ruralnim krajevima, a NOAK u urbanim. Također, ženske osobe ili oni koji istodobno boluju od FA i HA, DM ili imaju HAS-BLED score ≥ 3 skloniji su lošijoj kvaliteti prevencije tromboembolijskih incidenata jer češće imaju INR izvan preporučenih vrijednosti. Analizirajući terapiju preporučenu pacijentima, došli smo do zaključka da je pacijentima oboljelima od CAD i onima s HAS-BLED vrijednostima ≥ 3 učestalije uskraćivana antikoagulantna terapija, vjerojatno zbog straha od krvarenja. Posljedica toga lošija je kvaliteta prevencije moždanog udara kod takvih pacijenata. S druge pak strane, u skupini bez indikacije za OAK, pacijenti iz ruralne sredine češće su nepotrebno antikoagulirani i to ponajviše lijekovima iz skupine NOAK-a.

8. Zahvale

Zahvaljujemo prof.dr.sc Antonu Šmalcelju što nam je omogućio izradu ovog rada, koji bez njegove velikodušne pomoći ne bi mogle realizirati.

Znanstvenom radu doprinjeo je dr.sc Karlo Golubić koji je pomagao analizi statističkih podataka te mu ovim putem zahvaljujemo.

Posebno smo zahvalne djelatnicima Zavoda za opću kardiologiju Klinike za bolesti srca i krvnih žila KBC-a Zagreb koji su nam omogućili da nesmetano radimo i pišemo ovo istraživanje u prostorijama Zavoda.

9. Literatura

- [1] E. Čatić Ćuti. Pojačan učinak varfarina uslijed inetrakcije s amiodaronom - prikaz slučaja. <http://www.plivamed.net>, Srpanj 2014.
- [2] R. Bernat. Pharmacological therapy of atrial fibrillation. *MEDICUS*, 19(2):203–214, 2010.
- [3] A. J. Camm et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The task force for the management of atrial fibrillation of the european society of cardiology. *European Heart Journal*, 31:2369–2429, 2010.
- [4] L. I. Ganz. Epidemiology of and risk factors for atrial fibrillation. <http://www.uptodate.com>, October 2015.
- [5] K. Golubić. *Genski polimorfizmi estrogenskog receptora alfa, androgenog receptora i aromataze u izoliranoj fibrilaciji atrijske*. PhD thesis, Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, 2013.
- [6] J. Hirsh et al. American heart association/american college of cardiology foundation guide to warfarin therapy. *Circulation*, 107:1692–1711, 2003.
- [7] D. Kotecha and J. P. Piccini. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do? *European Heart Journal*, 36:3250–3257, 2015.
- [8] D. A. Lane and G. Y. Lip. Use of the CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED scores to aid decision making for thromboprophylaxis in nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*, 126:860–865, 2012.
- [9] G. Y. Lip. Stroke and bleeding risk assessment in atrial fibrillation. *European Heart Journal*, 34:1041–1049, 2013.
- [10] G. Y. Lip et al. Assessing the risk of bleeding in patients with atrial fibrillation. *Circulation Arrhythmia and Electrophysiology*, 5:941–948, 2012.
- [11] D. Miličić et al. *Vodič za oralne antikoagulate*, October 2015.
- [12] J. Oldgren et al. Variations in cause and management of atrial fibrillation in a prospective registry of 15 400 emergency department patients in 46 countries: The re-ly atrial fibrillation registry. *Circulation*, 129:1568–1576, 2014.
- [13] World Health Organization and International Society of Hypertension Writing Group. World health organization (WHO), international society of hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *Journal of Hypertension*, 21:1983–1992, 2003.
- [14] P. J. Podrid. Paroxysmal atrial fibrillation. <http://www.uptodate.com>, March 2016.
- [15] Ministarstvo poljoprivrede ribarstva i ruralnog razvoja. *Strategija ruralnog razvoja RH*, 2008 - 2013.

- [16] H. Schneider, J. Shaw, and P. Zimmet. Guidelines for the detection of diabetes mellitus-diagnostic criteria and rationale for screening. *The Clinical Biochemist Reviews*, 24:77–80, 2003.
- [17] S. Sen and K. W. Dahlberg. Physician’s fear of anticoagulant therapy in nonvalvular atrial fibrillation. *The American Journal of the Medical Sciences*, 348(6):513–521, 2014.
- [18] B. Vrhovac et al. *Interna medicina*. Naklada Ljevak, 2008.
- [19] Državni zavod za statistiku. *Model diferencijacije urbanih, ruralnih i prijelaznih naselja u Republici Hrvatskoj*, 2011.
- [20] Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Tražilica za lijekove. <http://www.hzzo-net.hr>, April 2016.

10. Sažetak

Autori: Ivana Ježić, Ivana Jonjić

Naslov rada: Sukladnost farmakološke prevencije tromboembolijskih komplikacija fibrilacije atrijsa sa ESC smjernicama u urbanoj i ruralnoj populaciji Hrvatske

Fibrilacija atrijsa (FA) smatra se najčešćom trajnom aritmijom u kliničkoj praksi. Zbog teških tromboembolijskih komplikacija čest je uzrok smrti. Zasiurno najteža komplikacija je cerebrovaskularni inzult (CVI), kojega je nužno prevenirati. Smatra se da se primjenom adekvatne antikoagulantne terapije može prevenirati 2/3 slučajeva CVI-a. Začudo, sveobuhvatni podaci o korištenju antikoagulantne terapije i prevencije tromboembolijskih komplikacija u bolesnika s FA za hrvatsku populaciju nisu dostupni.

Prikupili smo adekvatne podatke 743 pacijenta s nevalvularnom FA koji su u našu instituciju bili upućeni iz svih krajeva Hrvatske u proteklom dvogodišnjem razdoblju. Pacijenti su stratificirani prema tromboembolijskom riziku kojeg smo procjenjivali pomoću sustava bodovanja CHA₂DS₂VASc score te prema HAS-BLED vrijednostima, kojima smo procijenili rizik od krvarenja. Analiza je uključivala standardne demografske i kliničke podatke, ali naglasak je stavljen na urbanoj i ruralnoj geografskoj raspodjeli bolesnika. Pretpostavili smo da su urbani pacijenti bolje tretirani zbog lakšeg pristupa zdravstvenim ustanovama. Pacijenti iz urbane sredine stariji su od onih iz ruralne, imaju veću učestalost dijabetesa i nešto veći rizik od tromboembolije procijenjen prema CHA₂DS₂Vasc vrijednostima.

Dobiveni rezultati svakako su neočekivani. Iako je odgovarajuća antikoagulantna terapija preporučena 74.3% urbane i 79.8% ruralne populacije, samo je 32.7% urbane i 27.3% ruralne populacije postiglo preporučeni terapijski raspon INR-a od 2.0 do 3.0. Velika većina pacijenata neadekvatno je antikoagulirana. Među njima su žene, dijabetičari, hipertoničari, osobe starije životne dobi, bolesnici s CAD i oni s HAS-BLED vrijednostima ≥ 3 . Ovi rizični čimbenici često su razlog neadekvatnog liječenja. U nekim skupinama liječnici su pokazali nesigurnost u propisivanju terapije, vjerojatno zbog straha od krvarenja (pacijenti s CAD zbog dvostruke ili trostruke antitrombotske terapije). Neadekvatan antikoagulantni status u žena ostaje nepoznanica. Hipoteza kojom smo pretpostavili da su pacijenti iz ruralne sredine liječeni lošije od onih iz urbane, odbačena je. U ruralnoj sredini preporučuje se uglavnom varfarin, iako novi oralni antikoagulantni lijekovi (NOAK) imaju više prednosti, njihovo je propisivanje relativno maleno zbog toga što si ih pacijenti ne mogu priuštiti.

Na samom kraju zaključili smo da učinkovitost prevencije tromboembolijskih incidenata kod pacijenata s FA u anamnezi znatno zaostaje za rezultatima dobivenim u razvijenim „zapadnim“ zemljama. Dobiveni rezultati i zaključci pokazatelji su nam kako i gdje poboljšati antikoagulantnu terapiju FA. Naš strah da je situacija u ruralnim krajevima lošija nego u urbanim, na svu sreću nije opravdan.

Ključne riječi: Fibrilacija atrijsa, INR, prevencija tromboembolijskih komplikacija

11. Summary

Authors: Ivana Ježić, Ivana Jonjić

Title: Congruity in pharmacological prevention of thromboembolic complications of atrial fibrillation and the ESC guidelines in urban and rural population of Croatia

Atrial fibrillation (AF), the most common permanent arrhythmia in clinical practice, doubles the mortality, largely due to its thromboembolic complications. Disabling stroke is the most severe of them. An appropriate anticoagulant therapy reduces the risk of thromboembolism by two thirds. Surprisingly, no comprehensive data on the use of anticoagulants in the patients with AF in the Croatian population are available.

Thus, we collected the relevant data from 743 patients with non-valvular atrial fibrillation being referred to our institution from all the regions of Croatia in the recent two-year period. The patients were stratified according to the risk of thromboembolism by CHA₂DS₂VASc score and the risk of bleeding by HAS-BLED score. The analysis included standard demographical and clinical data, but the emphasis was put on urban or rural residence of the patients. It was hypothesized that the urban patients would be treated better because of more favorable access to the health care facilities. Urban population patients were older than the rural ones, with higher prevalence of diabetes and somewhat higher risk of thromboembolism according to CHA₂DS₂VASc score.

The results were in many ways unexpected. Although the appropriate strategy of antithrombotic treatment was advised to 74.3% urban pts. and 79.8% rural ones, only 32.7% of urban and 27.3% of rural pts. attained stable target INR values 2.0 - 3.0, the vast majority of others being anticoagulated insufficiently. Among them women, diabetics, hypertensives, the elderly, the patients with CAD and those with HAS-BLED score of ≥ 3 were most deprived of proper treatment. In some of those groups the reluctance of physicians to prescribe medications was the most probable explanation (in CAD pts. because of double, or triple antithrombotic treatment). Inadequate anticoagulation status in women remains mystery. The hypothesis that rural pts. are treated worse than urban ones was refuted, but nevertheless, they enjoy less the advantages of new oral anticoagulants (NOAC), most probably because they are not affordable to them.

In conclusion, our results infer that the efficacy of antithrombotic prevention of thromboembolic complications in pts. with AF in Croatia lags considerably behind the one in developed “western” countries, but also offers the clues how and where to improve the strategies. Our fears that the situation in rural population would have been even worse than in urban setting were fortunately not justified.

Keywords: Atrial fibrillation, INR, prevention of thromboembolic complications

12. Životopis

Ivana Ježić

Rođena sam 02.10.1991. godine u Bjelovaru, gdje sam završila osnovnu školu i opću gimnaziju. Nakon završene srednje škole, 2010. godine, odlučila sam upisati Medicinski fakultet na kojemu trenutno završavam VI. godinu. Stečeno znanje motiviralo me da pored redovnih studentskih obaveza sudjelujem u više projekata. Na II. godini volontirala sam na odjelu kardiokirurgije KB Dubrava kod prof.dr.sc. Ž. Sutlića. Također, članica sam studentske organizacije EMSA punih dvije godine, gdje sam sudjelovala u organizaciji i izvedbi projekta Bolnica za medvjediće Zrinjevac 2015. Želja za stjecanjem novih znanja i iskustava potakla me da se pridružim Twinning projektu na Sveučilištu u Leidenu u Nizozemskoj, 2015. godine. Slušajući kliničke predmete počelo me zanimati područje interne medicine, posebno područje kardiologije, kojega sam odlučila odabrati kao temu ovoga rada.

Ivana Jonjić

Rođena sam 19.06.1991. godine u Zagrebu, gdje sam završila osnovnu školu i opću gimnaziju. Krajem srednje škole počelo me zanimati područje biomedicinskih znanosti. Upravo me to motiviralo da 2010. godine upišem Fakultet medicine na kojemu trenutno završavam VI. godinu. Želja za stjecanjem kliničkog znanja potaknula me da na II. godini volontiram na odjelu kardiokirurgije KB Dubrava kod prof.dr.sc. Ž. Sutlića. Tada me područje kardiologije zaintrigiralo i počelo intenzivnije zanimati. Na IV. godini nakon pohađanja turnusa interne medicine potvrdila sam svoje želje. Pored pohađanja kolegija, uključila sam se u izvannastavne aktivnosti i postala članica studentske organizacije EMSA, gdje aktivno sudjelujem u projektu "Bolnica za medvjediće". Na VI. godini sudjelovala sam na kongresu CROSS12. Čast mi je bila raditi s prof. dr. sc. Antonom Šmalceljom i sudjelovati u natjecanju za dodjelu rektorove nagrade.